



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 42 40 806 A 1**

⑤① Int. Cl.⁵:
A 61 K 31/565

②① Aktenzeichen: P 42 40 806.7
②② Anmeldetag: 1. 12. 92
②③ Offenlegungstag: 9. 6. 94

DE 42 40 806 A 1

⑦① Anmelder:
Schering AG, 13353 Berlin, DE

⑦② Erfinder:
Günther, Clemens, Dr., 1000 Berlin, DE; Lipp, Ralph,
Dr., 1000 Berlin, DE; Täuber, Ulrich, Dr., 1000 Berlin,
DE; Riedl, Jutta, Dr., 1000 Berlin, DE

⑤④ Mittel zur transdermalen Applikation enthaltend 14 α ,17 α -Ethanoestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

⑤⑦ Ein Mittel zur transdermalen Applikation wird beschrieben,
welches dadurch gekennzeichnet ist, daß es 14 α ,17 α -Etha-
noestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol gegebenenfalls in Kombi-
nation mit einem oder zwei Gestagen(en) enthält.

DE 42 40 806 A 1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

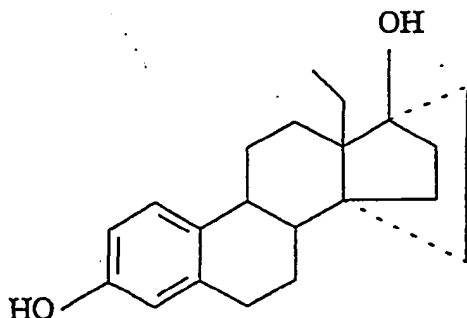
BUNESDRUCKEREI 04. 94 408 023/274

9/44

Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein Mittel zur transdermalen Applikation, dadurch gekennzeichnet, daß es 14 α ,17 α -Ethanoestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren Gestagen(en) enthält.

14 α ,17 α -Ethanoestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol ist eine Substanz der Formel



Es ist bekanntlich eine pharmakologisch wirksame Verbindung mit außergewöhnlich starker östrogener Wirksamkeit (WO 88/01275).

Es wurde nun gefunden, daß 14 α ,17 α -Ethanoestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren Gestagen(en) sehr gut zur Herstellung eines Mittels für die transdermale Applikation des Wirkstoffes oder Wirkstoffgemisches verwendet werden kann.

Transdermal zu applizierende Arzneimittel haben bekanntlich den Vorzug, daß sie über einen längeren Zeitraum hin eine gleichmäßigere Freisetzung des Wirkstoffes ermöglichen, als dies in der Regel bei anders — wie zum Beispiel oral — zu applizierenden Mitteln möglich ist. Diese Eigenschaften lassen sich in einer Reihe von endokrinen Erkrankungen vorteilhaft ausnutzen. Für in Wasser schwer lösliche Steroidhormone, wie zum Beispiel die Östrogene ist es aber in der Regel recht problematisch, transdermale Systeme zu erstellen, die eine zur Therapie ausreichende Penetration des Wirkstoffes durch die Haut gewährleisten.

Es wurde nun gefunden, daß es mit Hilfe des erfindungsgemäßen Mittels überraschenderweise möglich ist, eine therapeutisch ausreichende sehr gleichmäßige Penetrationsgeschwindigkeit der Steroidhormone durch die Haut zu erzielen, während dies bei den bekannten Steroidhormone enthaltenden transdermal zu applizierenden Mitteln nur bedingt möglich ist (EP-A 137278 und EP-A 275716).

Geeignete Gestagene für das erfindungsgemäße Mittel sind beispielsweise das Norethisteron, Levonorgestrel, Gestoden, 3-Keto-desogestrel und deren Ester. Die erfindungsgemäßen Kombinationspräparate enthalten neben 14 α ,17 α -Ethanoestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol vorzugsweise 1 bis 3 — insbesondere 1 bis 2 Gestagen(e).

Zur Herstellung pharmazeutischer Präparate kann der Wirkstoff oder das Wirkstoffgemisch in geeigneten flüchtigen Lösungsmitteln und/oder penetrationsverstärkenden Mitteln gelöst oder suspendiert werden. Die erhaltenen Lösungen oder Suspensionen können mit den üblichen Hilfsstoffen, wie Matrixbildnern und Bakteriziden versetzt und gegebenenfalls nach Sterilisation in übliche Dosierbehältnisse abgefüllt werden. Anderer-

seits ist es aber auch möglich, diese Lösungen oder Suspensionen unter Einbeziehung von Emulgatoren und Wasser zu Lotionen oder Salben weiterzuverarbeiten. Man kann auch — gegebenenfalls unter Zugabe von Treibgas — Sprays herstellen, die in den üblichen Dosierbehältnissen abgefüllt werden können.

Geeignete flüchtige Lösungsmittel sind beispielsweise niedere Alkohole, Ketone oder niedere Carbonsäureester wie Ethanol, Isopropanol, Aceton oder Ethylacetat, polare Ether, wie Tetrahydrofuran, niedere Kohlenwasserstoffe, wie Cyclohexan oder Benzin oder auch Halogenkohlenwasserstoffe, wie Dichlormethan, Trichlormethan, Trichlortrifluorethan und Trichlorfluormethan. Es bedarf keiner Erläuterung, daß auch Gemische dieser Lösungsmittel geeignet sind.

Geeignete penetrationsverstärkende Mittel sind beispielsweise ein- oder mehrwertige Alkohole, wie Ethanol, 1,2-Propandiol oder Benzylalkohol, gesättigte und ungesättigte Fettalkohole mit 8 bis 18 Kohlenstoffatomen, wie Laurylalkohol oder Cetylalkohol, Kohlenwasserstoffe, wie Mineralöl, gesättigte und ungesättigte Fettsäuren mit 8 bis 18 Kohlenstoffatomen, wie Stearinsäure oder Ölsäure, Fettsäureester mit bis zu 24 Kohlenstoffatomen oder Dicarbonsäurediester mit bis zu 24 Kohlenstoffatomen.

Fettsäureester, die sich für das erfindungsgemäße Mittel eignen, sind beispielsweise solche der Essigsäure, Capronsäure, Laurinsäure, Myristinsäure, Stearinsäure und Palmitinsäure, wie zum Beispiel die Methylester, Ethylester, Propylester, Isopropylester, Butylester, sec-Butylester, Isobutylester oder tert-Butylester dieser Säuren. Besonders bevorzugte Ester sind solche der Myristinsäure, wie deren Methylester und insbesondere deren Isopropylester. Geeignete Dicarbonsäurediester sind beispielsweise das Diisopropyladipat, Diisobutyladipat und Diisopropylsebacat.

Weitere penetrationsverstärkende Mittel sind Phosphatidyl-derivate, wie das Lecitin, Terpene, Amide, Ketone, Harnstoff und seine Derivate oder Ether wie zum Beispiel Diethylenglycolmonoethylether. Es bedarf keiner näheren Erläuterung, daß auch Gemische dieser penetrationsverstärkenden Mittel zur Herstellung des erfindungsgemäßen Mittels geeignet sind.

Die Konzentration, in welcher der Wirkstoff- oder das Wirkstoffgemisch optimalerweise in dem Lösungsmittel gelöst oder suspendiert werden, beträgt für 14 α ,17 α -Ethanoestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol üblicherweise 0,01 bis 25 Gewichtsprozent. Bei den Gestagenen ist die Konzentration naturgemäß von der Art des verwendeten Wirkstoffes und der angestrebten Einzeldosis abhängig, sie muß im Einzelfall mittels der dem Fachmann geläufigen Vorversuche, wie zum Beispiel der Bestimmung der erreichbaren Blutplasmakonzentrationen an Wirkstoff, bei ausgewählten erfindungsgemäßen Mitteln ermittelt werden. Im allgemeinen werden auch hier Wirkstoffkonzentrationen von 0,01 bis 25 Gewichtsprozent Östrogen im erfindungsgemäßen Mittel ausreichend sein. Das Gewichtsverhältnis von 14 α ,17 α -Ethanoestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol zu dem oder den Gestagen(en) liegt bei den Kombinationspräparaten bei 5 : 1 bis 1 : 20.

Die therapeutisch erforderliche transdermale Tagesdosis für 14 α ,17 α -Ethanoestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol beträgt maximal 250 μ g; somit benötigt man bei einer TTS-Fläche von 25 cm² einen mittleren percutanen Fluß von 420 ng/cm²/Stunde. In in vitro-Studien konnte mit geeigneten Formulierungen gezeigt werden, daß sich dieser mit den erfindungsgemäßen Mitteln um das ca.

10-fache übertreffen läßt.

Eine sehr gleichmäßige Applikation mit eingestellter Dosierung des Wirkstoffes oder Wirkstoffgemisches kann man erzielen, wenn man den Wirkstoff oder das Gemisch in ein transdermales therapeutisches System (TTS) einbettet. Geeignete transdermale therapeutische Systeme sind solche, die man üblicherweise zur percutanen Applikation von Wirkstoffen anwendet (Yie W. Chien: "Transdermal Controlled Systemic Medications", Marcel Dekker, Inc., New York and Basel, 1987, Dr. Richard Baker: "Analysis of Transdermal Drug Delivery Patents 1934 to 1984" und "Analysis of Recent Transdermal Delivery Patents, 1984—1986 and Enhancers" Membrane Technology & Research 1030 Hamilton Court Menlo Park CA 94025 (415) 328—2228).

So kann man beispielsweise ein solches transdermales therapeutisches System verwenden, welches aus

- a) einer undurchlässigen Deckschicht, ein bis drei an der Deckschicht haftenden, das 14 α ,17 α -Ethanoestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol gegebenenfalls das oder die Gestagen(e) und gegebenenfalls penetrationsverstärkende Mittel enthaltende, für diese Komponenten durchlässigen selbsthaftenden oder von einem gegebenenfalls penetrationsverstärkende Mittel enthaltenden Hauthaftkleber abgedecktem oder umgebenen Matrixschicht(en), einer abziehbaren Schutzschicht, oder
- b) einer mit einem gegebenenfalls penetrationsverstärkende Mittel enthaltenden Haftkleber versehenen Abdeckung, ein bis drei (jeweils) eine Haftkleberumrandung unbedeckt lassende, mittels einer Abdeckung an dem Haftkleber befestigten, das 14 α ,17 α -Ethanoestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol, gegebenenfalls das oder die Gestagen(e) und penetrationsverstärkende Mittel enthaltende Matrixschicht(en) und einer abziehbaren Schutzschicht, oder
- c) einer undurchlässigen Deckschicht, ein bis drei an oder in der Deckschicht befindlichen, das 14 α ,17 α -Ethanoestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol, gegebenenfalls das oder die Gestagen(e) und gegebenenfalls penetrationsverstärkende Mittel enthaltenden Arzneimittelreservoir(e), ein bis drei für diese Komponenten durchlässigen Polymer-schicht(en) einer durchlässigen gegebenenfalls penetrationsverstärkende Mittel enthaltende Haut-haftkleber-Schicht und einer abziehbaren Schutz-schicht besteht.

Ein transdermales therapeutisches System gemäß Variante a) stellt ein einfaches Matrixsystem dar. Es kann beispielsweise von runder, ovaler oder rechteckiger Form sein und wie folgt hergestellt werden.

Eine Lösung oder Suspension von bis zu 25 Gewichtsprozent Wirkstoff oder Wirkstoffgemisch, 0—40 Gewichtsprozent eines penetrationsverstärkenden Mittels, 30—70 Gewichtsprozent eines medizinisch üblichen Klebers aufgefüllt mit einem geeigneten flüchtigen Lösungsmittels zu 100 Gewichtsprozent wird auf eine plane undurchlässige Deckschicht gestrichen. Nach dem Trocknen kann auf diese Schicht eine zweite und gegebenenfalls später sogar eine dritte gegebenenfalls Wirkstoff, penetrationsverstärkende Mittel und Kleber enthaltende Schicht aufgetragen und getrocknet werden. Dann wird das Matrixsystem mit einer abziehbaren Schutzschicht versehen.

Verwendet man einen medizinisch üblichen Matrix-

bildner, der nach dem Trocknen des Systems nicht oder nicht ausreichend auf der Haut haftet, so kann man das System vor dem Aufbringen der abziehbaren Schutzschicht noch zusätzlich mit einem Hauthaftkleber abdecken oder umgeben.

Geeignete Lösungsmittel und penetrationsverstärkende Mittel sind beispielsweise die bereits erwähnten Flüssigkeiten dieser Art. Als medizinisch übliche Kleber eignen sich beispielsweise Polyacrylate, Silicone, Polyurethane, Blockpolymere, Styrol-Butadien-Kopolymere sowie natürliche oder synthetische Kautschuke. Als weitere Matrixbildner kommen Celluloseether, Polyvinylverbindungen oder Silikate in Betracht. Zur Erhöhung der Klebrigkeit können der erhaltenen Matrix die üblichen Additive, wie zum Beispiel klebrig machende Harze und Öle zugesetzt werden.

Als Schutzschicht eignen sich alle Folien, die man üblicherweise bei transdermalen therapeutischen Systemen anwendet. Solche Folien sind beispielsweise silikonisiert oder fluorpolymerbeschichtet.

Als Deckschicht kann man bei diesem System beispielsweise 10 bis 100 μ m dicke Folien aus Polyethylen oder Polyester wahlweise pigmentiert oder metallisiert verwenden. Die hierauf aufgebraute Arzneimittelschicht hat vorzugsweise eine Dicke von 20 bis 500 μ m. Die Abgabe der Wirkstoffe erfolgt vorzugsweise über eine Fläche von 5 bis 100 cm².

Bei mehrschichtigen Matrixsystemen kann beispielsweise in die an der undurchlässigen Deckschicht aufgetragenen Matrix das 14 α ,17 α -Ethanoestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol und gegebenenfalls die Penetrationsverstärker eingebracht werden, während die darunter befindliche Schicht oder Schichten die Estrogene und gegebenenfalls ebenfalls Penetrationsverstärker enthält. Andererseits ist es aber auch möglich, in einem solchen transdermalen System mehrere wirkstoffhaltige Matrices nebeneinander anzuordnen.

Ein transdermales therapeutisches Matrixsystem gemäß Variante b) kann beispielsweise ebenfalls rund, oval oder rechteckig sein und wie folgt hergestellt werden.

Eine Abdeckung wird mit einem Hauthaftkleber beschichtet. Dann klebt man auf diese pro TTS ein bis drei ausgestanzte Areale einer mit einer undurchlässigen Abdeckung versehenen, das 14 α ,17 α -Ethanoestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol, gegebenenfalls das oder die Gestagen(e) und penetrationsverstärkende Mittel enthaltende Matrixschichten so auf, daß die Abdeckung einen ausreichenden Rand zur Befestigung auf der Haut und bei mehreren Arealen auch ausreichende Zwischenräume besitzt und versieht sie mit einer abziehbaren Schutzschicht. Die in diesem Matrixsystem verwendeten Materialien können die gleichen sein, wie in denjenigen der Variante a).

Ein transdermales therapeutisches Reservoirsystem gemäß Variante c) kann beispielsweise ebenfalls rund, oval oder rechteckig sein und wie folgt dargestellt werden:

Eine undurchlässige Folie wird durch Wärme und/oder Zug so verformt, daß eine bis drei 0,1 bis 3 ml fassende Ausbuchtungen entstehen. Diese wird mit einer wirkstoffhaltigen Lösung oder Suspension enthaltend 1—50 Gewichtsprozent Wirkstoff oder Wirkstoffgemisch mit einem penetrationsverstärkenden Mittel gefüllt. Die wirkstoffhaltige Lösung oder Suspension kann auch mit bis zu 10 Gewichtsprozent Matrixbildner verdickt sein.

Als Abdeckung des Reservoirs zur Haut hin dient eine aufgeschweißte oder aufgeklebte durchlässige

Polymerschicht, auf welche eine durchlässige Hauthaftkleberschicht und eine abziehbare Schutzschicht angebracht wird.

Es können bei diesem System die oben erwähnten penetrationsverstärkenden Mittel angewendet werden. Als durchlässige Polymerschicht wird beispielsweise eine 20 bis 200 µm dicke Folie aus Celluloseestern, Celluloseethern, Siliconen oder Polyolefinverbindungen verwendet. Durch Variation dieser Polymerschicht läßt sich die Diffusionsgeschwindigkeit des Wirkstoffes oder Wirkstoffgemisches innerhalb weiter Grenzen variieren.

Als Kleber und Schutzschicht eignen sich die gleichen Materialien, die bei dem transdermalen therapeutischen System gemäß Variante a beschrieben sind.

Bei der Herstellung von transdermalen therapeutischen Systemen mit zwei oder drei nebeneinander angeordneten wirkstoffhaltigen Matrixschichten oder Arzneimittelreservoirien ist es oft zweckmäßig in dem einen das 14 α ,17 α -Ethanoestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol und in dem anderen das oder die Gestagene einzubringen. In derartigen Fällen können die wirkstoffhaltigen Matrixsysteme oder Arzneimittelreservoirien nicht nur unterschiedliche Wirkstoffe sondern zusätzlich auch noch unterschiedliche penetrationsverstärkende Mittel enthalten.

Im Falle der Matrixsysteme gemäß Variante a oder b muß man für einen ausreichenden Abstand der Areale Sorge tragen, um eine Diffusion der Wirkstoffe in das jeweils andere Areal zu unterbinden. Im Falle der Reservoirsysteme gemäß Variante c ist es möglich, die einzelnen Reservoirien mit unterschiedlich durchlässigen Polymerschichten zu versehen, um so den Diffusionsfluß der einzelnen Wirkstoffe den jeweiligen Bedürfnissen anzupassen.

Weitere Merkmale der erfindungsgemäßen transdermalen Systeme seien anhand der beigefügten, nicht maßstabgerechten Zeichnungen erläutert.

Fig. 1 zeigt einen Querschnitt durch ein einfaches rundes Matrixsystem gemäß Variante a ohne die abziehbare Schutzschicht. Es besteht aus der undurchlässigen Deckschicht 1 und der arzneimittelhaltigen Matrixschicht 2.

Fig. 2 zeigt einen Querschnitt durch ein Matrixsystem gemäß Variante b ohne die abziehbare Schutzschicht. Fig. 3 zeigt die Aufsicht auf dieses System. Das System besteht aus der Abdeckung 3, die mit einer Haftkleberschicht 4 versehen ist. An dieser Haftkleberschicht sind mittels undurchlässiger Abdeckungen 5 und 7 zwei arzneimittelhaltige Matrixschichten 6 und 8 befestigt.

Fig. 4 zeigt einen Querschnitt durch ein rundes ein-kammeriges Reservoirsystem gemäß Variante c ohne die abziehbare Schutzschicht. Es besteht aus der undurchlässigen Deckschicht 9, dem Arzneimittelreservoir 10, der durchlässigen Polymerschicht 11 und der Hauthaftkleberschicht 12.

Fig. 5 zeigt einen Querschnitt durch ein rundes zweikammeriges Reservoirsystem gemäß Variante c ohne die abziehbare Schutzschicht. Es besteht aus der undurchlässigen Deckschicht 13, den beiden halbkreisförmigen Arzneimittelreservoirien 14 und 15, der durchlässigen Polymerschicht 16 und der Hauthaftkleberschicht 17.

Neben transdermalen therapeutischen Systemen eignen sich auch weitere galenische Zubereitungen zur transdermalen Applikation von 14 α ,17 α -Ethanoestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol.

Ein Emulsionsgel zur transdermalen Applikation be-

steht beispielsweise aus dem Wirkstoff oder Wirkstoffgemisch, penetrationsverstärkenden Mitteln, Emulgatoren (wobei amphiphile Vertreter der penetrationsverstärkenden Mittel als Emulgatoren dienen können) und gegebenenfalls Matrixbildnern. Eine typische Rezeptur besteht aus 0,1–25 Gewichtsprozent Wirkstoff oder Wirkstoffgemisch, 0–10 Gewichtsprozent Emulgator, 0–5 Gewichtsprozent Matrixbildner, 0 bis 50 Gewichtsprozent penetrationsverstärkenden Mitteln und Wasser zu 100 Gewichtsprozent. Das Mittel wird in üblicher Weise emulgiert, und erforderlichenfalls mit den üblichen Antioxidantien, Konservierungsstoffen etc. versetzt.

Einphasige Gele erhält man beispielsweise durch Lösen oder Suspendieren des Wirkstoffs oder des Wirkstoffgemisches in Lösungsmitteln wie Wasser, niederen Alkoholen oder Mischungen derselben, gegebenenfalls unter Zusatz von penetrationsverstärkenden Mitteln und Verdicken mit Matrixbildnern.

Typische Rezepturen für solche Gele enthalten 0,01–25 Gewichtsprozent Wirkstoff oder Wirkstoffgemisch, 1–20 Gewichtsprozent Matrixbildner, 0 bis 40 Gewichtsprozent penetrationsverstärkende Mittel ergänzt mit dem Lösungsmittel zu 100 Gewichtsprozent.

Auch diese Gele können gewünschtenfalls Antioxidantien, Konservierungsstoffe etc. enthalten.

Eine typische Sprayrezeptur ist beispielsweise folgende:

1–25 Gewichtsprozent Wirkstoff oder Wirkstoffgemisch, 0–20 Gewichtsprozent Matrixbildner, 0–60 Gewichtsprozent penetrationsverstärkende Mittel ergänzt mit Lösungsmitteln und gegebenenfalls Treibmitteln zu 100%. Verwendet man Druckgaspackungen, so kann das Treibmittel entfallen.

Die erfindungsgemäßen 14 α ,17 α -Ethanoestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol-haltigen Mittel zur transdermalen Applikation können zur Behandlung der gleichen Erkrankungen angewendet werden, wie die vorbekannten, beispielsweise oral zu applizierenden Mittel, die hochwirksame Östrogene enthalten. Darüberhinaus können die erfindungsgemäßen gegebenenfalls gestagenhaltigen Präparate auch zur Konzeptionsverhütung Anwendung finden. Besondere Vorteile haben die erfindungsgemäßen Mittel bei der Behandlung von Erkrankungen, die eine Langzeitbehandlung mit relativ hoher Dosierung der Wirkstoffe erfordern. Hier kann die Applikationsfrequenz wesentlich verringert werden und ein wesentlich gleichmäßiger Blutplasmaspiegel erzielt werden. Vorteilhaft ist ferner, daß gastrointestinale Nebenwirkungen nicht zu erwarten sind und die erste Leberpassage umgangen wird.

Diese Vorteile lassen die gestagenfreien Monotherapeutika der vorliegenden Erfindung als besonders geeignet erscheinen. Beispielsweise zur Hormonersatztherapie bei klimakterischen Beschwerden, atrophischer Vaginitis, Caurosis vulvae, Behandlung östrogenabhängiger Tumore zur Osteoporose-Prophylaxe oder -Behandlung, oder zur Behandlung anderer Erkrankungen, bei deren Therapie eine Östrogensubstitution indiziert ist.

Die transdermale Anwendung von Gestagenen in sequentieller oder kontinuierlicher Kombination mit 14 α ,17 α -Ethanoestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol bietet besondere Vorteile, beispielsweise zur Behandlung klimakterischer Beschwerden, zur Prävention der Osteoporose, zur Zyklusregulierung und zur Zyklusstabilisation, zur transdermalen Kontrazeption und zur Behandlung anderer Erkrankungen, bei denen eine kombinierte

Östrogen/Gestagensubstitution indiziert ist.

Die nachfolgenden Ausführungsbeispiele dienen zur näheren Erläuterung der Erfindung. In ihnen wurden folgende Handelsprodukte verwendet:

Polyesterfolie von 0,074 mm Dicke (Skotchpak®1009 des Herstellers 3M; Polypropylenfolie (Celgard®2500) des Herstellers Celanese, Linerfolie Skotchpak® 1022 und 1360 vom Hersteller 3M; Transferkleber 9871 vom Hersteller 3M, Polyacrylat-Kleber vom Typ Sichel®J 6610-21 des Herstellers Henkel KG, Polyacrylat-Kleber des Typs Gelva®788 des Herstellers Monsanto, Silikonklebstoff vom Typ X-7-2960 des Herstellers Dow Corning und Hydroxypropylcellulose des Typs Klucel®HXF des Herstellers Hercules.

Beispiel 1

In 62,4 g einer 50%igen Lösung von Silikonklebstoff in Benzin werden unter Rühren nacheinander

0,8 g 14 α ,17 α -Ethanoestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
8,0 g 1,2 Propandiol

eingetragen. Nach Entgasen des Ansatzes wird die Mischung mittels einer Beschichtungsvorrichtung auf Polyesterfolie in der Weise aufgetragen, daß nach Entfernung des flüchtigen Lösemittels ein gleichmäßiger Film von 40 g/m² Feststoffauftrag entsteht. Anschließend wird mit einem fluorpolymerbeschichteten Polyester-Liner kaschiert. Das so erhaltene Laminat wird mittels einer Stanzvorrichtung in runde Einzelpflaster von 10 cm² Fläche geteilt und in Aluminiumfolie verpackt. Fig. 1 zeigt einen Querschnitt durch dieses Pflaster ohne Polyester-Liner. Das Pflaster haftet nach Abziehen der Liner-Folie auf der Haut.

Die Gehaltsbestimmung ergibt eine gleichmäßige Wirkstoffverteilung von 0,08 mg/cm² im Mittel.

Beispiel 2

In 170 g einer 50%igen Lösung von Polyacrylester-Klebstoff in Aceton/Benzin werden nacheinander

5,0 g 14 α ,17 α -Ethanoestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol und
10,0 g Isopropylmyristat

unter Rühren gelöst. Nach Entgasen des Ansatzes wird die Lösung mittels einer Beschichtungsvorrichtung auf Polyesterfolie in der Weise aufgetragen, daß nach Entfernung der flüchtigen Lösemittel ein gleichmäßiger Film von 100 g/m² Feststoffauftrag entsteht. Anschließend wird mit einer silikonisierten wirkstofffreien Liner-Folie kaschiert. Das so erhaltene Laminat wird mittels einer Stanzvorrichtung in Einzelpflaster von 10 cm² Fläche geteilt und in Aluminiumfolie verpackt. Das Pflaster haftet nach Abziehen der Liner-Folie auf der Haut.

Der Gehalt an 14 α ,17 α -Ethanoestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol beträgt im Mittel 0,5 mg/cm².

Beispiel 3

Zu 112 g einer 50%igen Lösung von Polyacrylester-Klebstoff in Aceton/Benzin werden nacheinander

3,5 g 3-Keto-desogestrel
3,5 g 14 α ,17 α -Ethanoestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol und
7,0 g 1,2-Propandiol mit 10% 1-Dodecanol

unter Rühren gelöst bzw. suspendiert. Nach Entgasen des Ansatzes wird die Mischung mittels einer Beschichtungsvorrichtung auf Polyesterfolie in der Weise aufgetragen, daß nach Entfernung der flüchtigen Lösemittel ein gleichmäßiger Film von 70 g/m² Feststoffauftrag entsteht. Anschließend wird mit einer silikonisierten wirkstofffreien Liner-Folie kaschiert. Das so erhaltene Laminat wird mittels einer Stanzvorrichtung in Einzelpflaster von 10 cm² Fläche geteilt und in Aluminiumfolie verpackt. Das Pflaster haftet nach Abziehen der Liner-Folie auf der Haut.

Der Gehalt an 3-Keto-desogestrel und 14 α ,17 α -Ethanoestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol liegt gleichermaßen bei je 0,35 mg/cm².

Beispiel 4

Analog Beispiel 1 werden zwei unterschiedliche segmentartige Matrixsysteme hergestellt, die die in Fig. 2 und 3 dargestellte Formgebung haben. Das Matrixsystem I besteht aus der mit einer Polyesterfolie 7 versehenen Matrixschicht 8 folgender Zusammensetzung

1,0 mg 14 α ,17 α -Ethanoestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
5,0 mg Isopropylmyristat und
44 mg Acrylatkleberfeststoff

und hat eine Fläche von 5 cm².

Das Matrixsystem II besteht aus der mit einer Polyesterfolie 5 versehenen Matrixschicht 6 folgender Zusammensetzung

2,0 mg Gestoden
10,0 mg Isopropylmyristat und
88 mg Acrylatkleberfeststoffe

und hat eine Fläche von 10 cm².

Beide Matrixsysteme werden auf eine mit Hauthafterkleber beschichtete Abdeckfolie aufgeklebt, wie Fig. 3 zeigt. Nach Kaschieren und Ausstanzen entstehen so Pflaster der in Fig. 2 und 3 gezeigten Art.

Beispiel 5

Eine Polyesterfolie von 7,4 cm Durchmesser wird mittels Zug und Wärme so verformt, daß eine runde Ausbuchtung von 10 cm² Fläche entsteht. Diese wird mit 1 ml einer Suspension von

2,5 mg Norethisteron-acetat und
2,5 mg 14 α ,17 α -Ethanoestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

in 1,2-Propandiol, welches 10% Laurinsäure enthält, gefüllt. Eine Polypropylen- oder Celluloseacetatbutyrat-Folie wird am Rand aufgeschweißt. Je nach Druck pro Zeiteinheit liegt die Siegeltemperatur zwischen 70°C und 100°C. Auf die durchlässige Polymerschicht wird Haftkleberfolie transferiert. Das Pflaster wird mit einem Liner versehen und in Aluminiumfolie verpackt.

Fig. 4 zeigt einen Querschnitt durch ein Pflaster dieser Art ohne Liner.

Beispiel 6

Analog Beispiel 5 wird eine Polyesterfolie so verformt, daß zwei halbkreisförmige, durch einen Steg voneinander getrennte Ausbuchtungen von je 7,5 cm² Fläche entstehen.

Reservoir I wird mit 0,75 ml einer Suspension von

1,5 mg 14 α ,17 α -Ethanoestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol in
1,2-Propandiol

5

und Reservoir II mit 0,75 ml einer solchen von

3,0 mg Levonorgestrel in 1,2-Propandiol

gefüllt. Die weitere Fertigstellung des Pflasters erfolgt
wie in Beispiel 5 beschrieben. Fig. 5 zeigt einen Quer-
schnitt durch ein derartiges Pflaster ohne Liner.

10

Beispiel 7

15

In 76,78 g Ethanol (96 vol-%ig) oder Isopropanol wer-
den nacheinander

0,2 g 14 α ,17 α -Ethanoestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

0,02 g Gestoden

20

10,0 g 1,2-Propandiol und

10,0 g Isopropylmyristat

gelöst. Dann setzt man der Lösung 3 g Hydroxypropyl-
cellulose zu und entfernt aus ihr die Luft. Nach 2 Stun-
den Quellzeit wird das Gel in Aluminiumtuben mit drei-
facher Innenschutzlackierung abgefüllt.

25

Die Gehaltsbestimmung ergibt eine homogene Wirk-
stoffverteilung im Gel mit Werten von 95% bei 105%
des Sollwertes.

30

Beispiel 8

20,00 g 14 α ,17 α -Ethanoestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
werden in 1000 g Isopropylmyristat gelöst, sterilfiltriert
und unter aseptischen Bedingungen in Arzneiflaschen a
5 ml abgefüllt.

35

Patentansprüche

40

1. Mittel zur transdermalen Applikation, dadurch
gekennzeichnet, daß es 14 α ,17 α -Ethanoestra-
1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol gegebenenfalls in Kombi-
nation mit einem oder mehreren Gestagen(en) ent-
hält.

45

2. Mittel zur transdermalen Applikation gemäß Pa-
tentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als
Gestagen(e) Norethisteron, Levonorgestrel, Ge-
stoden, 3-Keto-desogestrel oder Ester dieser Ver-
bindungen verwendet werden.

50

3. Mittel zur transdermalen Applikation gemäß Pa-
tentanspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß
das Mittel ein transdermales therapeutisches Sys-
tem (TTS) ist.

4. Mittel zur transdermalen Applikation gemäß Pa-
tentanspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß das
transdermale therapeutische System aus

55

a) einer undurchlässigen Deckschicht, ein bis
drei an der Deckschicht haftenden, das
14 α ,17 α -Ethanoestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
gegebenenfalls das oder die Gestagen(e) und
gewünschtenfalls penetrationsverstärkende
Mittel enthaltende, für diese Komponenten
durchlässigen selbsthaftenden oder von einem
gewünschtenfalls penetrationsverstärkende
Mittel enthaltenden Hauthaftkleber abge-
decktem oder umgebenen Matrixschicht(en),
einer abziehbaren Schutzschicht, oder

60

65

b) einer mit einem gewünschtenfalls penetra-
tionsverstärkende Mittel enthaltenden Haft-
kleber versehen Abdeckung, ein bis drei (je-
weils) eine Haftkleberumrandung unbedeckt
lassende, mittels einer undurchlässigen Abdek-
kung an dem Haftkleber befestigten, das
14 α ,17 α -Ethanoestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,
gegebenenfalls das oder die Gestagen(e) und
penetrationsverstärkende Mittel enthaltende
Matrixschicht(en) und einer abziehbaren
Schutzschicht, oder

c) einer undurchlässigen Deckschicht, ein bis
drei an oder in der Deckschicht befindlichen,
das 14 α ,17 α -Ethanoestra-1,3,5(10)-trien-
3,17 β -diol gegebenenfalls das oder die Gesta-
gen(e) und gewünschtenfalls penetrationsver-
stärkende Mittel enthaltenden Arzneimittelre-
servoir(e), ein bis drei für diese Komponenten
durchlässigen Polymerschicht(en) einer durch-
lässigen gegebenenfalls penetrationsverstär-
kende Mittel enthaltende Hauthaftkleber-
Schicht und einer abziehbaren Schutzschicht
besteht.

5. Mittel zur transdermalen Applikation gemäß Pa-
tentanspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß es ei-
ne wirkstoffhaltige Matrixschicht oder ein Arznei-
mittelreservoir enthält.

6. Mittel zur transdermalen Applikation gemäß Pa-
tentanspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß es
zwei oder drei wirkstoffhaltige Matrixschichten
oder Arzneimittelreservoir(e) enthält.

7. Mittel zur transdermalen Applikation gemäß Pa-
tentanspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die
wirkstoffhaltigen Matrixschichten oder die Arznei-
mittelreservoir(e) unterschiedliche Wirkstoffe ent-
halten.

8. Verwendung von 14 α ,17 α -Ethanoestra-
1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol gegebenenfalls in Kombi-
nation mit einem oder mehreren Gestagen(en) zur
Herstellung eines Mittels für die transdermale Ap-
plikation des Wirkstoffes oder Wirkstoffgemisches.

9. Verwendung von 14 α ,17 α -Ethanoestra-
1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol in Kombination mit einem
oder mehreren Gestagen(en) zur Herstellung eines
Mittels gemäß Patentanspruch 8, dadurch gekenn-
zeichnet, daß als Gestagen(e) Norethisteron, Le-
vonorgestrel, Gestoden, 3-Keto-desogestrel oder
Ester dieser Verbindungen verwendet werden.

10. Verwendung von 14 α ,17 α -Ethanoestra-
1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol gegebenenfalls in Kombi-
nation mit einem oder mehreren Gestagen(en) zur
Herstellung eines Mittels gemäß Patentanspruch 8
und 9, dadurch gekennzeichnet, daß das Mittel ein
transdermales therapeutisches System (TTS) ist.

11. Verwendung von 14 α ,17 α -Ethanoestra-
1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol gegebenenfalls in Kombi-
nation mit einem oder mehreren Gestagen(en) zur
Herstellung eines Mittels gemäß Patentanspruch
10, dadurch gekennzeichnet, daß es ein transderma-
les therapeutisches System gemäß Patentanspruch
4 bis 7 ist.

12. Verwendung von gestagenfreien Mitteln zur
transdermalen Applikation gemäß Patentanspruch
1 bis 7 zur Hormonersatztherapie bei klimakteri-
schen Beschwerden, atrophischer Vaginitis, Crau-
rosis vulvae, zur Behandlung östrogenabhängiger
Tumore, zur Osteoporose-Prophylaxe oder -Be-
handlung, oder zur Behandlung anderer Erkrän-

kungen, bei deren Therapie eine Östrogensubstitution indiziert ist.

13. Verwendung von Mitteln zur transdermalen Applikation gemäß Patentanspruch 1 bis 7, gegebenenfalls in Kombination mit gestagenhaltigen Mitteln zur Behandlung klimakterischer Beschwerden, zur Prävention der Osteoporose, zur Zyklusregulierung, zur Zyklusstabilisation, zur transdermalen Kontrazeption und zur Behandlung anderer Erkrankungen, bei denen eine kombinierte Östrogen/Gestagensubstitution indiziert ist.

Hierzu 2 Seite(n) Zeichnungen

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -

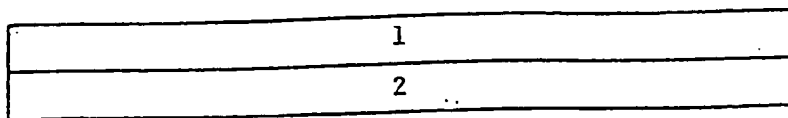


Fig. 1

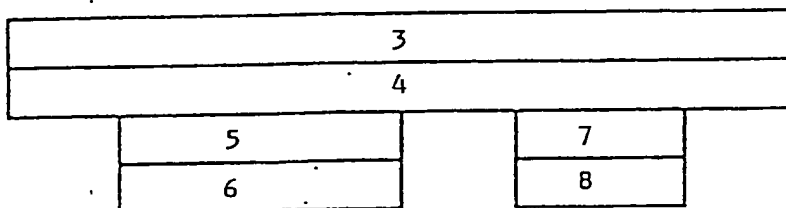


Fig. 2

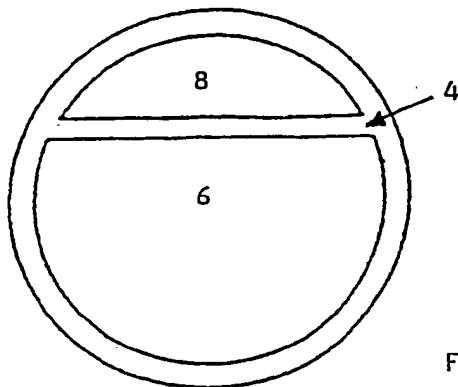


Fig. 3

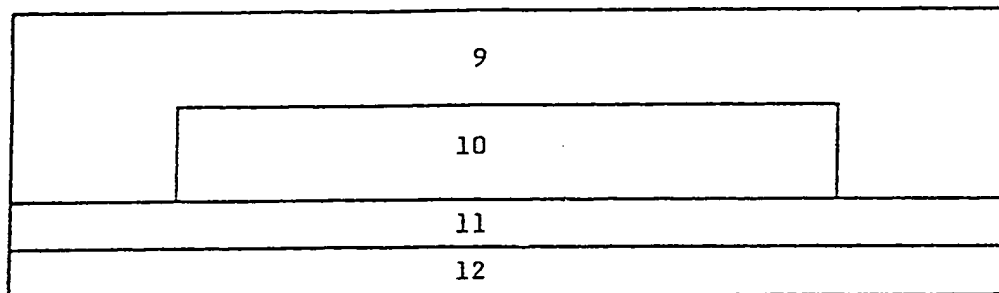


Fig. 4

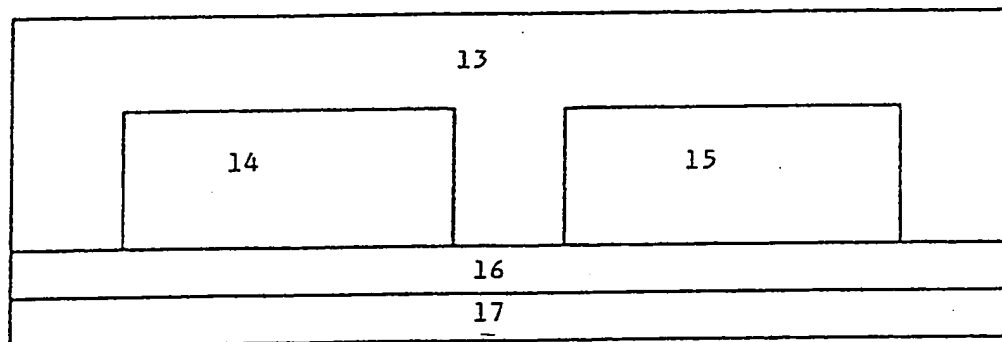


Fig. 5

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☒ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☒ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☒ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.